

Т-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ: МНОГОЛИКИЕ И ВЕЗДЕСУЩИЕ

Ризопулу А.П.¹, Гариб Ф.Ю.^{1,2,3}, Гариб В.Ф.⁴

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ Международный центр молекулярной аллергологии Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме. Т-регуляторные клетки (Treg) — ключевые медиаторы иммунной толерантности и тканевого гомеостаза, предотвращающие аутоиммунные реакции и избыточное воспаление. Основные субпопуляции: тимические (tTreg/nTreg), формирующиеся в тимусе и обогащенные рецепторами к аутоантигенам; индуцированные (iTreg/pTreg), дифференцирующиеся на периферии из наивных CD4⁺T-клеток. Фенотипическая идентификация базируется на экспрессии FoxP3, CD25 и низком уровне CD127. Механизмы супрессии включают: секрецию ингибиторных цитокинов (IL-10, TGF- β , IL-35); действие молекул контрольных точек (CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3); метаболическую модуляцию через CD39/CD73 (генерация аденозина); подавление Ca²⁺-сигналикации в эффекторных лимфоцитах и др. Стабильность Treg поддерживается эпигенетическими механизмами и метаболическими программами; пластичность проявляется в формировании гибридных субпопуляций Treg/Th с частичной супрессорной активностью и продукцией соответствующих цитокинов хелперной составляющей: Th1-Treg, Th2-Treg, Th17-Treg, Tfr-Treg — в зависимости от тканевого микроокружения. Миграция и тканевая резидентность регулируются хемокиновыми рецепторами и молекулами адгезии. CD69 блокирует S1PR1, обеспечивая удержание Treg в ткани. ST2 служит маркером и функциональным рецептором Treg в барьерных тканях и активируется «сигналами тревоги» (IL-33). В разных органах Treg приобретают уникальный транскриптом и функциональные особенности (например, в кишечнике — $\alpha 4\beta 7^+CD103^+$, в жировой ткани — зависимость от PPAR γ , ID2, BATF), участвуют в поддержании толерантности, контроле воспаления и индукции репаративных процессов путем подавления воспаления и переключения макрофагов на M2-фенотип. Treg обеспечивают протективный контроль иммунного ответа, но в ряде случаев (опухоли, фиброз) могут способствовать прогрессированию заболевания. Изучение стабильности, пластичности и миграции Treg открывает перспективы для таргетной иммунотерапии.

Ключевые слова: тканеспецифические Т-регуляторные клетки, Th1-Treg, Th2-Treg, Th17-Treg, Tfr-Treg-клетки, тканевое микроокружение, пластичность

Адрес для переписки:

Ризопулу Анна Панаётовна
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
Тел.: 8 (903) 567-07-14.
E-mail: annarizopulu@inbox.ru

Address for correspondence:

Anna P. Rizopulu
Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education
2/1 Barrikadnaya St, Bldg 1
Moscow
125993 Russian Federation
Phone: +7 (903) 567-07-14.
E-mail: annarizopulu@inbox.ru

Образец цитирования:

А.П. Ризопулу, Ф.Ю. Гариб, В.Ф. Гариб
«Т-регуляторные клетки: многоликие и вездесущие»
// Медицинская иммунология.
doi: 10.15789/1563-0625-RTC-3509

© Ризопулу А.П. и соавт.

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.P. Rizopulu, F.Yu. Garib, V.F. Garib "Regulatory T cells:
Multifaceted and ubiquitous", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya.
doi: 10.15789/1563-0625-RTC-3509

© Rizopulu A.P. et al.

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-RTC-3509

REGULATORY T CELLS: MULTIFACETED AND UBIQUITOUS

Rizopulu A.P.^a, Garib F.Yu.^{a, b, c}, Garib V.F.^d

^a Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^d International Center of Molecular Allergology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abstract. Regulatory T cells (Treg) are key mediators of immune tolerance and tissue homeostasis, preventing autoimmune reactions and excessive inflammation. The main subpopulations are as follows: the thymic one (tTreg/nTreg), being generated in thymus gland which acquire receptors for autoantigens; induced cells (iTreg/pTreg), which differentiate at the periphery from naive CD4⁺T cells. Their phenotypic identification is based on the expression of FoxP3, CD25 and low levels of CD127 markers. The immune suppression mechanisms include: secretion of inhibitory cytokines (IL-10, TGF- β , IL-35); action of checkpoint molecules (CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIGIT); metabolic modulation via CD39/CD73 (adenosine generation); suppression of Ca²⁺ signaling in effector lymphocytes, etc. Treg stability is maintained by epigenetic mechanisms and metabolic programs. The differentiation plasticity manifests as development of hybrid Treg/Th subpopulations with partial suppressor activity and the production of corresponding helper cytokines (Th1-Treg, Th2-Treg, Th17-Treg, Tfr-Treg) depending on the tissue microenvironment. Their migration and tissue residency are regulated by chemokine receptors and adhesion molecules. CD69 blocks S1PR1, ensuring Treg retention in tissue. ST2 serves as a marker and functional receptor for Treg in barrier tissues, being activated by “alarm signals” (IL-33). In different organs, Tregs acquire unique transcriptomes and functional characteristics (for example, $\alpha\beta\gamma^+CD103^+$ in the intestines; dependence on PPAR γ , ID2, and BATF in adipose tissue). They participate in maintaining immune tolerance, controlling inflammation, and inducing tissue reparation by suppressing inflammation and switching macrophages to the M2 phenotype. Tregs provide protective control of the immune response. However, under some conditions (tumors, fibrosis) they can contribute to the disease progression. Studying the stability, plasticity, and migration of Tregs opens up prospects for targeted immunotherapy.

Keywords: tissue-specific regulatory T cells, Th1-Treg, Th2-Treg, Th17-Treg, Tfr-Treg cells, tissue microenvironment, plasticity

Введение

Т-лимфоциты выступают в качестве центрального звена адаптивной иммунной системы, определяющего реализацию оптимальных форм иммунного реагирования. В процессе тимической селекции и дифференцировки формируются основные субпопуляции Т-клеточного пула: CD4⁺ и CD8⁺ $\alpha\beta$ Т-лимфоциты, $\gamma\delta$ Т- и NKT-клетки [54, 67]. Их антигензависимая активация на периферии инициирует каскад дифференцировочных событий, приводящих к формированию эффекторных субпопуляций — CD4⁺Т-хелперов и CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, — которые обеспечивают реализацию ключевых иммунологических функций: содействие синтезу антител, элиминацию патогенов, инфицированных клеток, секрецию медиаторов межклеточного взаимодействия и координацию многокомпонентного иммунного ответа. Распознавание антигенных пептидов $\alpha\beta$ Т-клетками осуществляется в составе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), экспрессируемыми на мембране антигенпрезентирующих клеток

(АПК) [3, 67]. Все типы эффекторных Т-клеток подвергаются дифференцировке в долгоживущие Т-клетки памяти, характеризующиеся способностью к быстрой реализации функций при повторном контакте с антигеном. Эти субпопуляции являются ключевым фактором формирования продолжительной и высокоспецифичной иммунной защиты [11, 22, 54].

Иммунная система способна как эффективно устранять внутренние и внешние угрозы, так и предотвращать развитие иммуноопосредованных патологий. Данные функциональные характеристики — реакция на инфекционные агенты и иммунная толерантность — взаимодополняют друг друга и поддерживают баланс провоспалительных и регуляторных иммунных процессов [64]. Система иммунной регуляции характеризуется сложной иерархической организацией, в которой координирующую роль выполняют специализированные субпопуляции лимфоцитов адаптивного иммунитета CD4⁺ и CD8⁺ — регуляторные Т-клетки (Treg) [22, 54]. Функциональная значимость Treg-клеток как ключевых медиаторов иммунной толерантности определяется их

способностью предотвращать развитие тяжелых аутоиммунных и гиперактивных воспалительных реакций и контролировать активность многочисленных клеточных популяций как врожденного, так и адаптивного звеньев иммунитета. Treg-клетки также принимают участие в поддержании тканевого гомеостаза — в процессах репарации и регенерации тканей [2, 3, 61].

Treg оказывают супрессорное действие на широкий спектр иммунных и неиммунных клеток. Эффекторные CD4⁺T-клетки (Th1, Th2, Th17) являются основным объектом контроля. Treg блокируют их активацию, пролиферацию и продукцию цитокинов, предотвращая избыточный и аутоагрессивный ответ [10, 66]. Treg ограничивают киллерную активность CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, снижая риск повреждения собственных тканей. Через CTLA-4 и другие молекулы Treg снижают экспрессию молекул МНС и костимуляторных молекул (CD80/CD86) на антигенпрезентирующих клетках, модулируя активацию Т-клеток [29, 67]. Treg могут подавлять дифференцировку В-клеток в плазматические клетки и продукцию антител, особенно в контексте аутоиммунных реакций и толерантности. Treg способны модулировать цитотоксичность NK-клеток и цитокиновую продукцию врожденных лимфоидных клеток (ILC) [21, 22, 25, 61].

В соответствии с происхождением выделяют две основные субпопуляции Treg-клеток: тимические (tTreg), или естественные (nTreg), формирующиеся в тимусе в ходе отрицательной селекции, и индуцированные (iTreg), дифференцирующиеся на периферии из наивных CD4⁺T-клеток (TconV) под действием антигенной стимуляции в присутствии TGF-β и IL-2 [22, 75].

С точки зрения дифференцировки Treg-клетки подразделяются на наивные (nTreg), центральной памяти (cmTreg), эффекторной памяти (emTreg) и эффекторные Treg (eTreg) [37, 69].

Фенотипическое определение Treg-клеток базируется на выраженной экспрессии α-цепи рецептора к интерлейкину-2 (IL-2Rα, CD25), конститутивной экспрессии транскрипционного фактора FoxP3, выступающего в качестве мастера-регулятора их дифференцировки и функциональной активности. Совместно с экспрессией FoxP3 данный набор формирует классический фенотип Treg — FoxP3⁺CD25⁺CD127^{low} [22, 33, 74].

Экспрессия FoxP3 является ключевым фактором, определяющим развитие, стабильность фенотипа и эффекторную функцию Treg-клеток; ее регуляция осуществляется посредством координированной работы транскрипционных и эпигенетических механизмов [22, 31, 67]. Активация сигнального каскада через TCR/CD28 индуцирует экспрессию FoxP3 за счет рекрутирования

транскрипционных факторов NF-κB, AP-1 и NFAT к энхансерным и промоторным участкам гена *FoxP3*. Дополнительно TGF-β содействует транскрипции FoxP3 посредством активации Smad-зависимого сигнального пути: фосфорилированные Smad2 и Smad3, а также транскрипционные факторы FoxO1 и FoxO3 взаимодействуют с консервативными некодирующими последовательностями (CNS) в локусе FoxP3 [17]. На последующем этапе сигнальной трансдукции IL-2-опосредованная активация STAT5 способствует повышению экспрессии FoxP3 через связывание данного фактора с регуляторными элементами CNS0 и CNS2 [12, 74].

К числу важных внутриклеточных маркеров Treg относят также Helios, входящий в семейство цинковых пальцев Ikaros, характеризующийся преимущественной экспрессией в тимических регуляторных Т-клетках как у мышей, так и у человека (tTreg) [41, 76]. В сочетании с повышенной экспрессией трансмембранного белка CD304 (нейропилин-1, NRP-1) в tTreg эти маркеры служат критериями для фенотипического разграничения тимических и периферических Treg-клеток у мышей [18]. У человека эта комбинация маркеров не обеспечивает надежного разграничения субпопуляций Treg.

Важное место в реализации иммуносупрессии занимают молекулы иммунных контрольных точек. CTLA-4, PD-1 и GITR, экспрессируемые на высоком уровне в Treg, взаимодействуют с лигандами на антигенпрезентирующих и эффекторных клетках, обеспечивая контроль над избыточными иммунными реакциями и поддержание периферической толерантности [3, 22, 66]. Другие механизмы супрессии реализуются через LAG-3 и TIGIT — коингибирующие рецепторы, реализующие функции в тканях. Кроме того, Treg-клетки обеспечивают иммуносупрессию за счет секреции ингибиторных цитокинов, включая IL-10, TGF-β и IL-35. Подавление активности CD8⁺T-лимфоцитов и дендритных клеток может осуществляться также посредством мембраносвязанной формы TGF-β [74].

Формирование иммуносупрессивного микроокружения опосредуется также эктонуклеазами CD39 и CD73, представленными на высоком уровне на поверхности Treg, которые обеспечивают каскадный гидролиз внеклеточного АТФ: CD39 катализирует превращение АТФ в АМФ, а CD73 — АМФ в аденозин, подавляя активность клеток иммунной системы [22].

Treg-клетки нарушают поступление Ca²⁺ в эффекторные лимфоциты, тем самым отключая Ca²⁺-зависимые факторы транскрипции NFAT и NF-κB, необходимые Т-эффекторам для ранней TCR-зависимой активации [69, 70].

Treg-лимфоциты функционируют в различных тканях и очагах воспаления, поэтому их дифференцировка связана с приобретением соответствующих хемокиновых рецепторов и молекул адгезии, отвечающих за направленное перемещение [56].

Формирование пула антигенспецифических Treg-клеток к аутоантигенам происходит в ходе отрицательной тимической селекции при участии медуллярных эпителиальных клеток тимуса, экспрессирующих аутоантигены в качестве продуктов генов *AIRE* и *Fzf2*, что обуславливает их особую роль в поддержании системной иммунной толерантности и предотвращении развития аутоиммунных реакций [10, 61, 67].

Репертуар T-клеточных рецепторов (TCR) тимических регуляторных T-клеток обогащен рецепторами, распознающими аутоантигены, в этом проявляются значимые отличия от репертуара конвенциональных CD4⁺T-лимфоцитов. Распознавание аутоантигенов на периферии способствует подавлению тканеспецифического аутоиммунитета Treg-клетками благодаря высокоаффинному рецептору к аутоантигенам, они эффективнее взаимодействуют с презентруемыми аутоантигенными пептидами и быстро производят иммуносупрессивные цитокины [3, 11, 22].

Периферические регуляторные T-клетки (pTreg) способны рециркулировать в тимусе, преимущественно локализуясь в его мозговом веществе. Данный процесс обеспечивает отрицательную обратную связь: возвратившиеся Treg подавляют *de novo* дифференцировку новых Treg, в том числе за счет потребления IL-2 (через CD25), что лимитирует доступность этого цитокина для развивающихся клеток. Миграция опосредована, в частности, рецептором CXCR4, тогда как CCR7 оказывает ингибирующее влияние. Таким образом, рециркуляция периферических Treg участвует в поддержании оптимального пула регуляторных клеток и предотвращении избыточного формирования новых клонов [33].

Индукцированные регуляторные T-клетки (iTreg) классифицируются в соответствии с экспрессируемыми поверхностными маркерами и преимущественным механизмом супрессорной активности на субпопуляции: Tr1-клетки (CD4⁺CD25⁻FoxP3⁻), функциональная активность которых опосредована IL-10; Th3-клетки (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺), реализующие иммуносупрессивный эффект преимущественно за счет TGF- β ; а также iTreg35-клетки (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁻), супрессорная активность которых обусловлена зависимостью от IL-35 [22].

В барьерных тканях, в особенности в кишечном тракте, выявляется значительная доля пе-

риферически индуцированных регуляторных T-клеток (pTreg) [39, 66, 78].

Формирование функциональных и фенотипических характеристик pTreg-клеток определяется совокупностью факторов локального микроокружения [20, 63]. Важную роль в этом процессе играют метаболиты комменсальной микробиоты, включая ретиноевую кислоту, короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты. Указанные метаболитические медиаторы в сочетании с локальными провоспалительными сигналами обуславливают спецификацию и функциональную поляризацию периферических регуляторных T-клеток в тканеспецифическом микроокружении [5, 16, 56]. Установлено, что Treg-клетки реализуют ряд критически значимых функций, в том числе способствуют формированию полезных комменсальных микробных сообществ и поддержанию физиологии тканей, а также осуществляют контроль локального воспалительного ответа, индуцированного как комменсальной, так и патогенной микробиотой [16, 51, 78].

Стабильность регуляторных T-клеток

Как тимусные Treg, так и периферические Treg покидают место своего формирования в функционально преактивированном состоянии, обладая повышенной готовностью к реализации регуляторной функции [10, 78]. В физиологических условиях даже в состоянии покоя Treg демонстрируют существенно повышенную экспрессию генов, ассоциированных с реализацией базовых механизмов иммуносупрессии: *IL2ra*, *IL10*, *Ctla4*, *Ebi3*, *Gzmb* и *Entpd1* [22, 38]. Детальные исследования проведены в мышинных моделях с использованием генетических нокаут-ов, определена кинетика экспрессии этих генов в разных тканях. У людей аналогичные профили экспрессии выявлены методами секвенирования РНК (scRNA-seq) и проточной цитометрии в крови, лимфоузлах, тканях (например, в биоптатах кожи, кишечника, опухолей).

Стабильность Treg определяется как способность данной субпопуляции лимфоцитов сохранять экспрессию транскрипционного фактора FoxP3 в условиях воспалительного стресса и предотвращать трансдифференцировку в провоспалительные эффекторные Th17 клетки [10, 71, 79].

Сохранение стабильного Treg-фенотипа является необходимым условием реализации иммуносупрессивной функции этих клеток в рамках поддержания иммунного гомеостаза. Указанное свойство опосредовано совокупностью метаболитических программ, эпигенетических модификаций и механизмов транскрипционной регуляции [17, 32].

Современные исследования демонстрируют многоуровневую регуляцию стабильности Treg-клеток посредством метаболических путей. Установлено, что поддержание функциональной стабильности Treg требует координированной активности ряда метаболических путей, включая гликолитический путь, β -окисление жирных кислот и катаболизм аминокислот [35]. Данные метаболические процессы обеспечивают энергетические и биосинтетические потребности Treg-клеток, тем самым способствуя сохранению их регуляторного фенотипа [34, 80, 84].

Наряду с метаболической регуляцией, ключевую роль в поддержании стабильности Treg играют эпигенетические механизмы. В частности, модификации хроматина — в том числе метилирование ДНК и ацетилирование гистонов — выступают в качестве молекулярных детерминант экспрессии генов, определяющих идентичность и функциональную активность Treg [32, 33]. Такие эпигенетические изменения функционируют как регуляторные переключатели, модулируя транскрипционную активность генов, критически значимых для Treg-специфической программы дифференцировки и функционирования [80].

В стабильных регуляторных Т-клетках наблюдается характерная картина деметилирования регуляторных участков гена *FoxP3*, что обеспечивает устойчивую экспрессию данного транскрипционного фактора [35]. Напротив, в нестабильных Treg могут выявляться aberrантные паттерны метилирования, ассоциированные с подавлением экспрессии *FoxP3* и последующей утратой регуляторного фенотипа. Таким образом, эпигенетическая регуляция экспрессии *FoxP3* служит фундаментальным механизмом, обеспечивающим сохранение идентичности Treg-клеток и их способности к супрессии иммунного ответа в условиях динамически изменяющегося микроокружения [34, 42, 79].

Функциональная пластичность Treg-клеток

Пластичность Treg-клеток представляет собой способность модифицировать свой фенотип и эффекторные функции в ответ на изменения микроокружения, что отражает динамическую природу Treg-клеток и обуславливает их функциональную гетерогенность в различных физиологических и патологических условиях, что показано в экспериментальных мышинных моделях и у людей [10, 35].

Функциональная пластичность Treg-клеток обусловлена их способностью к транскрипционному перепрограммированию, которое воспроизводит молекулярные пути дифференцировки эффекторных Т-лимфоцитов [10, 79]. В результате этого процесса формируются субпопуляции Treg-клеток, фенотипически и функционально

имитирующие Т-хелперные клетки при одновременном сохранении стабильной экспрессии транскрипционного фактора *FoxP3*. Такая адаптивная перестройка обеспечивает реализацию целенаправленных иммуносупрессивных эффектов Treg в ответ на специфические провоспалительные сигналы и переменные условия микроокружения [67, 71].

В настоящее время охарактеризован ряд Th-подобных субпопуляций Treg-клеток, обладающих уникальными молекулярными маркерами и функциональной спецификой (табл. 1).

Th1-подобные Treg (Th1-Treg) — это субпопуляция регуляторных Т-клеток, приобретающая в условиях специфического микроокружения черты Th1-клеток при сохранении (или частичной утрате) регуляторной функции. Th1-Treg-клетки сохраняют способность к супрессии, но одновременно экспрессируют ключевые маркеры и продуцируют цитокины, типичные для Th1-ответа [65]. Ключевая особенность Th1-Treg — сочетание регуляторного и Th1-профиля. *FoxP3* остается основным транскрипционным фактором, определяющим регуляторную идентичность, тогда как *T-bet* индуцируется под действием провоспалительных сигналов. Стабильность коэкспрессии *FoxP3* и *T-bet* определяется локальными эпигенетическими перестройками, включая метилирование промоторов соответствующих генов и активность ферментов.

Формирование Th1-Treg происходит в периферических тканях при антигенспецифической стимуляции в провоспалительной среде [22, 44].

Th1-Treg способны одновременно выделять $IFN\gamma$ и IL-10, что отличает их от классических Th1 ($IFN\gamma^+$, IL-10⁻). $IFN\gamma$ и IL-12 (а также IL-27) активируют STAT1 и STAT4, что индуцирует экспрессию *T-bet*. При этом наличие IL-10 и умеренных уровней TGF- β способствует сохранению регуляторного потенциала [28].

Они, как правило, экспрессируют CXCR3 и CCR5 — рецепторы, направляющие клетки в воспаленные ткани, где доминируют Th1-реакции. Также могут нести PD-1, LAG-3, CTLA-4, участвующие в механизмах супрессии. Сигналы через ICOS, PD-1 и другие модулирующие пути могут влиять на баланс между эффекторной и супрессорной активностью [1, 20].

Важную роль играют дендритные клетки (в том числе $CD8\alpha^+$ DC), способные одновременно представлять сигналы для индукции *T-bet* и поддержания регуляторной программы. В некоторых случаях супрессорная функция Th1-Treg может быть менее стабильной, чем у классических nTreg, а при сильной провоспалительной стимуляции возможна дальнейшая потеря *FoxP3* и переход в ex-Treg с провоспалительными свой-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ Th1-, Th2-, Th17-, Tfh-ПОДОБНЫХ TREG И КЛАССИЧЕСКИХ TREG-КЛЕТОК*

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF Th1-, Th2-, Th17-, Tfh-LIKE TREGS, AND CLASSICAL REGULATORY T CELLS*

Критерий Criteria	Классические Treg Classical Treg	Th1-подобные Treg Th1-like Treg	Th2-подобные Treg Th2-like Treg	Th17-подобные Treg Th17-like Treg	Tfh-подобные Treg (Tfr) Tfh-like Treg
Ключевые транскрипционные факторы Key transcription factors	FoxP3 (основной); Helios (у части клеток) FoxP3 (main pool) Helios (in some cells)	T-bet + FoxP3	GATA3 + FoxP3	RORγt + FoxP3	Bcl6 + FoxP3
Характерные маркеры Typical markers	CD4, CD25, CTLA-4, GITR	CD4, CD25, CTLA-4, CXCR3, PD-1	CD4, CCR4, CCR8	CD4, CD25, CTLA-4, CCR6, CXCR3, CXCR5	CD4, CD25, CTLA-4, CXCR5, PD-1, ICOS
Основные цитокины Major cytokines	IL-10, TGF-β, IL-35	IFNγ, IL-10, TGF-β	IL-4, IL-5, IL-13 / IL-10, TGF-β, IL-35	IL-17, IL-10, TGF-β, IL-6, IL-21, IL-23, TNFα, CCL20	IL-10, TGF-β, IL-35, IFNγ
Функции Functions	Периферическая толерантность, поддержание гомеостаза тканей Peripheral tolerance, sustainable tissue homeostasis	Подавляют Th1-воспаление при инфекциях и аутоиммунитете Suppress Th1-type inflammation in infectious and autoimmune conditions	Участвуют в гуморальном ответе, аллергии, локальной иммуносупрессии Participation in humoral immune response, allergies, and local immunosuppression	Иммуносупрессия. При гипервоспалении – усиление секреции IL-17 Immunosuppression; In hyperinflammation, increased IL-17 secretion	Контроль иммунного ответа в герминативных центрах, избыточной активации Tfh и селекции В-клеток Control of the immune response in germinal centers, excessive Tfh activation and B cell selection
Особенности пластичности Features of plasticity	При гипервоспалении приобретают Th-подобные фенотипы In hyperinflammation, the cells acquire Th-like phenotypes	Индукторы: IL-12, IFNγ, TGF-β Inducers: IL-12, IFNγ, TGF-β	Индукторы: IL-4, TGF-β, IL-33 Inducers: IL-4, TGF-β, IL-33	Индукторы: TGF-β, IL-1β, IL-23 Inducers: TGF-β, IL-1β, IL-23	Индукторы: IL-2, TGFβ, IL-10 Inducers: IL-2, TGFβ, IL-10
Типичная / тканевая локализация Typical tissue residence	Периферические лимфоидные органы и ткани; часть из них – тканерезидентные Treg Peripheral lymphoid organs and tissues; some of them are tissue-resident Tregs	Воспаленные ткани с Th1-инfiltrатом, хронические очаги Inflamed tissues with Th1 infiltration, chronic inflammatory foci	Барьерные ткани, где доминирует Th2-тип ответа (кожа, легкие, ЖКТ) Barrier tissues with dominating Th2-type (skin, lungs, gastrointestinal tract)	Барьерные ткани, слизистые, очаги Th17-ассоциированного воспаления Barrier tissues, mucous membranes, areas of Th17-associated inflammation	Герминативные центры вторичных лимфоидных органов Germinal centers in secondary lymphoid organs
Роль в патологии Role in pathologies	Дефицит/дисфункция – аутоиммунные болезни; избыток – иммуносупрессия (опухоли) Deficiency/dysfunction is associated with autoimmune diseases; excess is related to immunosuppression (malignancies)	Поддержание хронического воспаления Maintenance of chronic inflammation	Развитие аллергии, астмы, иммуносупрессии (опухоли) Development of allergies, asthma, immunosuppression (malignancies)	Дисбаланс с Th17 ассоциирован с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями Th17 imbalance is associated with autoimmune and inflammatory disorders	Нарушение баланса Tfr/Tfh приводит к аутоантителогенезу, лимфолифоплазии, нарушению аффинности антител Altered Tfr/Tfh balance leads to autoantibody formation, lymphoproliferation, and impaired affinity of antibodies

Примечание. * – ссылки см. в тексте.

Note. *, see references in text.

ствами [30]. Роль дендритных клеток в формировании гибридных Treg, и феномен потери FoxP3 с переходом в патологические клетки — это явления, которые изучают и в моделях на животных, и в клинических исследованиях на людях.

Th1-Treg играют важную роль в ситуациях, где требуется одновременный контроль воспаления и защита от внутриклеточных патогенов. При туберкулезе, токсоплазмозе, некоторых вирусных инфекциях Th1-Treg помогают ограничивать иммунопатологию, вызванную избыточной активацией Th1, не блокируя полностью защитные реакции [30, 74].

В моделях аутоиммунного энцефаломиелита и других Th1-ассоциированных патологиях Th1-Treg участвуют в контроле аутоагрессивных клонов, специфичных к собственным антигенам [30].

В ряде тканей Th1-Treg могут способствовать разрешению воспаления или, напротив, поддерживать хронизацию, в зависимости от баланса IL-10/IFN γ и других сигналов [74].

В некоторых опухолях популяция Th1-Treg связана с подавлением противоопухолевого иммунитета [34].

Th2-подобные Treg (Th2-Treg) — это субпопуляция регуляторных T-клеток, которая в условиях Th2-поляризованного микроокружения приобретает черты Th2-клеток при частичном сохранении супрессорной функции [22, 26, 30, 64].

Th2-Treg-клетки сохраняют элементы регуляторной программы (в том числе экспрессию FoxP3), но одновременно активируют Th2-ассоциированные транскрипционные и цитокиновые программы [23]. FoxP3 остается центральным фактором, определяющим принадлежность к Treg, тогда как GATA3 (главный транскрипционный регулятор Th2) индуцируется под действием IL-4. Коэкспрессия этих факторов отражает баланс между супрессией и приобретением эффекторных черт [10, 58].

Формирование Th2-Treg происходит в периферических тканях при антигенспецифической стимуляции в Th2-ориентированной среде. IL-4 индуцирует экспрессию GATA3 и реализацию Th2-программы [23]. При этом умеренные уровни TGF- β и IL-2 способствуют поддержанию экспрессии FoxP3 и регуляторного потенциала. Дендритные клетки, поляризованные в сторону Th2 под влиянием TSLP, ретиноевой кислоты или в присутствии гельминтов, также эффективно индуцируют формирование Th2-Treg [26, 64].

Th2-Treg способны продуцировать типичные для Th2 цитокины IL-4, IL-5, IL-13 и при этом сохранять выработку IL-10 и TGF- β . Такой «смешанный» профиль отличает их от классических Th2. Часто они экспрессируют CCR4 (CD294)

и CCR4 — маркеры, ассоциированные с миграцией в ткани при аллергическом и паразитарном воспалении. Экспрессируют PD-1, LAG-3, CTLA-4 [58].

Th2-Treg играют важную роль в контроле Th2-иммунного ответа. Они помогают ограничивать избыточный IgE-ответ и эозинофильное воспаление; их дисфункция ассоциирована с тяжелыми формами атопии и астмы. Протективный антипаразитарный Th2-ответ регулируется Th2-Treg во избежание тканевого повреждения. В кишечнике и дыхательных путях Th2-Treg могут способствовать разрешению воспаления и поддержанию толерантности к комменсалам и пищевым антигенам [30, 64, 68].

Однако Th2-Treg могут вносить вклад в развитие фиброза через продукцию IL-13 и TGF- β [26].

Эти клетки эффективно подавляют Th1- и Th17-опосредованные иммунные реакции и обладают повышенной миграционной активностью, что обуславливает их быстрое накопление в опухолевых очагах. В микроокружении опухоли Th2-подобные Treg способствуют формированию иммуносупрессивной среды, ассоциированной с прогрессированием неоплазии [26, 30].

Th17-подобные Treg (Th17-Treg) — это субпопуляция Treg-клеток, формирующаяся в условиях Th17-поляризирующего микроокружения и сочетающая элементы супрессорной программы Treg с чертами Th17-фенотипа [58]. Наряду с сохранением экспрессии FoxP3, в ответ на провоспалительные сигналы индуцируется ROR γ t — главный мастер-регулятор дифференцировки Th17.

Th17-Treg способны продуцировать характерные для Th17 цитокины — IL-17A, IL-17F, IL-22 и одновременно сохранять синтез IL-10 и TGF- β . Такой «смешанный» профиль отличает их от классических Th17 (IL-17^{high}, без выраженной супрессорной функции) [81]. Они экспрессируют рецептор CCR6 (к CCL20), что обеспечивает хоуминг в ткани с Th17-воспалением и в барьерные участки (кишечник, кожа). Также могут экспрессировать PD-1, LAG-3, CTLA-4 — молекулы, участвующие в механизмах супрессии [81].

Формирование Th17-Treg происходит под влиянием антигенспецифической стимуляции в соответствующем цитокиновом окружении при комбинации TGF- β + IL-6 формируется классический путь индукции Th17, но в определенных условиях эти цитокины также способствуют формированию гибридных Th17-Treg [17, 58, 81]. При этом преобладание эффекторного или регуляторного фенотипа определяется балансом факторов микроокружения. IL-21 может также усиливать экспрессию ROR γ t и стабилизировать Th17-программу; IL-23 способствует выживанию и функциональной стабилизации Th17-клеток и

может влиять на фенотип гибридных популяций. Ключевую роль играет сигнальный путь STAT3, который индуцирует ROR γ t и одновременно участвует в модуляции регуляторных программ. Активация AhR (aryl hydrocarbon receptor) под действием метаболитов микробиоты или пищевых компонентов ассоциирована с формированием Th17-Treg и поддержанием их регуляторного потенциала в барьерных тканях [51]. Стабильность коэкспрессии FoxP3 и ROR γ t определяется локальными эпигенетическими перестройками, включая метилирование промоторов генов *FoxP3*, *RORC* (кодирует ROR γ t) и генов цитокинов [17, 31, 74].

Супрессорная программа Th17-Treg реализуется посредством: IL-10 подавляет активацию дендритных клеток и макрофагов, снижает продукцию IL-12, TNF α и других провоспалительных медиаторов; TGF- β ингибирует пролиферацию и дифференцировку эффекторных Т-клеток; контактные взаимодействия через CTLA-4, PD-1 и LAG-3 обеспечивают прямое подавление антигенпрезентирующих клеток и эффекторных Т-лимфоцитов. В кишечнике и коже Th17-Treg могут участвовать в поддержании целостности эпителия (через IL-22) и одновременно ограничивать избыточное воспаление. Потребление IL-2 и изменение локального метаболического профиля могут ограничивать пролиферацию эффекторных клонов [35]. Через регуляцию продукции хемокинов и влияние на эпителиальные и миелоидные клетки Th17-Treg могут модулировать рекрутирование и активность нейтрофилов [22, 56].

Th17-Treg играют важную роль в местах, где требуется одновременный контроль воспаления и поддержание барьерной функции. В коже и кишечнике они помогают ограничивать избыточную активность Th17-клеток, не блокируя полностью защитные реакции против патогенов и комменсалов. Th17-Treg участвуют в контроле иммунопатологии, вызванной избыточной активацией Th17-ответа на грибы и внеклеточные бактерии [31].

При этом дисбаланс между патогенными Th17 и Th17-Treg-клетками ассоциирован с развитием рассеянного склероза, псориаза, болезни Крона. Снижение числа или функции Th17-Treg может приводить к неконтролируемому воспалению [72].

Фолликулярные регуляторные Т-клетки (Tfr) — это специализированная субпопуляция Treg-клеток, совмещающая признаки классических Treg и фолликулярных хелперных Т-клеток (Tfh) [43, 64, 77].

Tfr развиваются из предшественников Treg-клеток при участии сигнальных путей, общих с

Т-фолликулярными хелперами (Tfh), но с сохранением регуляторной программы. Сигналы через TCR и коstimуляцию (включая CD28) запускают их начальную активацию. Цитокины, включая IL-6, IL-12, IL-21 и микроокружение герминативных центров, способствуют приобретению CXCR5 и Bcl6. Эпигенетические механизмы обеспечивают одновременную экспрессию FoxP3 и Bcl6 и стабилизацию Tfr-фенотипа. В результате формируется популяция, которая сохраняет регуляторные свойства, но способна проникать в фолликулы и взаимодействовать с Tfh и В-клетками [10].

Tfr в герминативных центрах подавляют избыточную пролиферацию и активность В-клеток и Т-фолликулярных клеток, предотвращают неконтролируемую продукцию антител, контролируют аффинность и селекцию В-клеток, подавляют реактивность В-клеток против аутоантигенов, Tfr вносят вклад в периферическую толерантность, регулируют формирование клеток памяти и долгоживущих плазматических клеток [37, 43].

В физиологических условиях пластичность Treg-клеток обеспечивает адаптацию регуляторного звена иммунной системы к специфическим требованиям различных тканей и позволяет тонко модулировать иммунный ответ. В патологических состояниях, включая аутоиммунные заболевания (например, спондилоартрит и псориаз), инфекционные процессы и опухолевое микроокружение, пластичность может приводить к дисрегуляции иммунного гомеостаза: снижению супрессорной активности Treg либо к трансформации их в провоспалительные эффекторы [38, 82].

Изучение молекулярных механизмов, контролирующих пластичность Treg, представляет значительный интерес для разработки стратегий иммунотерапии, направленных на стабилизацию регуляторного фенотипа либо на целенаправленную модификацию функциональной активности данных клеток в терапевтических целях.

Миграция и рециркуляция Treg-клеток

Показана координированная экспрессия хемокиновых рецепторов и других молекул, участвующих в клеточной миграции, что обеспечивает перемещение регуляторных и эффекторных Т-клеток во вторичные лимфоидные органы и нелимфоидные ткани [22, 25, 56].

В частности, экспрессия хемокинового рецептора CCR7 и L-селектина (CD62L) обуславливает рециркуляцию Treg-клеток во вторичные лимфоидные органы [29].

Treg характеризуются конститутивной высокой экспрессией рецептора CCR4, лигандом которого выступает хемокин CCL22. Последний продуцируется дендритными клетками, ак-

тивирующимися в результате взаимодействия с антиген-специфическими Т-клетками в процессе презентации антигена. Данная лиганд-рецепторная пара играет ключевую роль в пространственной организации Treg: она обеспечивает их направленную миграцию в определенные микроишши вторичных лимфоидных органов, где требуется подавление избыточной активности Т-эффекторных клеток [59].

Помимо этого, указанный механизм способствует поддержанию иммунной толерантности в барьерных тканях, постоянно подвергающихся воздействию разнообразных микроорганизмов и ксенобиотиков. Кроме того, взаимодействие CCR4–CCL22 участвует в привлечении Treg в очаги воспаления, формирующиеся в ответ на инфекционное или тканевое повреждение [48]. Конститутивная экспрессия CCR4 на поверхности Treg — необходимое условие для предотвращения кожного воспаления. При этом экспрессия ряда других хемокиновых рецепторов — CCR2, CCR5, CCR6 и CXCR3 — обеспечивает способность данных клеток проникать в различные периферические ткани как в условиях воспаления, так и в состоянии гомеостаза [1, 82].

Экспрессия определенных интегринов на поверхности Treg обуславливает их способность к миграции в нелимфоидные ткани. Существенную роль в реализации эффекторных функций Treg-клеток и контроле воспалительных процессов в кишечном тракте играют интегрины $\alpha\text{V}\beta 8$ и $\alpha 4\beta 7$ [88]. Интегрин $\alpha\text{V}\beta 8$ обеспечивает активацию латентной формы TGF- β Treg-клетками, что вносит определяющий вклад в подавление воспалительной реакции в кишечнике. Кроме того, данный интегрин может участвовать в рекрутировании Treg-клеток в участки воспаления в желудочно-кишечном тракте [24, 85].

Помимо этого, Treg секретируют хемокины CCL3 и CCL4, способствующие привлечению провоспалительных Т-клеток в непосредственную близость от Treg-популяции. Такая пространственная организация создает условия для локального подавления эффекторной активности провоспалительных клеток [29, 56].

Различаются Treg-клетки по миграционным характеристикам и тканевой локализации: циркулирующие Treg и тканеспецифические резидентные Treg (TR-Treg) [48, 89]. Циркулирующие Treg — находятся в крови и вторичных лимфоидных органах, экспрессируют CCR7 и CD62L, способны рециркулировать между лимфоузлами. Тканеспецифические резидентные Treg (TR-Treg) — это долгоживущие клетки, закрепленные в нелимфоидных тканях (легкие, кожа, кишечник, жировая ткань) [19, 47].

Они характеризуются экспрессией CD69 — раннего маркера активации лимфоцитов, который играет ключевую роль в формировании тканевой резидентности Treg-клеток и удержании их в ткани. Молекула CD69 напрямую ингибирует функцию рецептора 1 сфингозин-1-фосфата (S1PR1), высокоаффинно связывающего липидный медиатор сфингозин-1-фосфат (S1P) [50, 71]. Основная физиологическая роль S1PR1: контроль миграции лимфоцитов из тканей и лимфатических узлов в кровотоки и лимфу. Связываясь с S1PR1, CD69 индуцирует его интернализацию и деградацию, тем самым блокируя выход из ткани. Этот механизм позволяет поддерживать стабильную популяцию тканеспецифических Treg, обеспечивая локальную иммунную регуляцию и быструю реакцию на местные провоспалительные стимулы. CD69 совместно с молекулами адгезии (например, CD103 — интегрином $\alpha\text{E}\beta 7$, связывающимся с Е-кадгерином эпителия) формирует систему двойного удержания: CD103 обеспечивает физическое закоривание в эпителии, а CD69 блокирует сигнальный путь выхода [15, 48].

ST2 (IL1RL1, IL-1 receptor-like 1) — это рецептор из семейства рецепторов интерлейкина-1, лигандом которого является цитокин IL-33 [25, 55]. ST2 служит маркером и функциональным рецептором на субпопуляции тканевых Treg, преимущественно локализованных в барьерных тканях. IL-33 продуцируют в основном стромальные клетки, эпителий и эндотелий в ответ на повреждение или стресс [13]. Это «сигнал тревоги» (alarmin), который быстро привлекает и активирует клетки в первую очередь дендритные клетки, ILC2, тучные клетки, Th2-клетки и ST2⁺ Treg [25]. Связывание IL-33 с мембранной изоформой ST2L активирует сигнальные пути, усиливающие супрессорную функцию Treg и индуцирующие репаративные программы. Экспрессия ST2 особенно характерна для Treg в жировой ткани, легких, коже и кишечнике — там, где высок уровень IL-33 [45, 73]. Совместная экспрессия ST2 с маркерами резидентности (CD69, CD103) позволяет этим клеткам оставаться в ткани и оперативно реагировать на локальные сигналы тревоги, обеспечивая баланс между подавлением воспаления и поддержкой восстановления тканей. Такая координативная особенно важна в барьерных тканях, где Treg одновременно должны поддерживать толерантность к безвредным антигенам и быть готовыми к быстрой супрессии воспаления [55, 62].

Hobit и Blimp-1 являются ключевыми транскрипционными факторами, определяющими формирование и поддержание фенотипа тканевых резидентных Т-клеток (TRM), поддержание супрессорной активности и продукции IL-10,

адаптацию функции Treg под локальные сигналы [47].

Участие регуляторных Т-клеток (Treg) в поддержании гомеостаза тканей и реализации репаративных процессов

Функциональная роль Treg выходит за рамки классической иммуносупрессии и включает активное участие в поддержании тканевого гомеостаза и регенерации как в физиологических, так и в патологических условиях [15, 48].

Значительная популяция Treg, обнаруженная во всех органах, — это тканеспецифичные Treg (TR-Treg), характеризующиеся стабильной локализацией в определенных органах и обладающие специализированным транскриптомом и функциональным профилем, адаптированным к микроокружению конкретной ткани [4, 7, 82].

Транскрипционный и эпигенетический профиль TR-Treg в значительной степени определяется органом локализации: общий набор ключевых генов (*IL1rl1/ST2*, *Gata3*, *Tnfrsf4*, *Rora*, *IL10*, *Gzmb*) дополняется тканеспецифичными особенностями. Например, в TR-Treg кожи повышен уровень *Dgat2* (ген синтеза липидов), что отражает адаптацию клеток к специфическому микроокружению [13, 51, 73].

Однако все тканеспецифические Treg сохраняют базовый фенотип: CD4, высокую экспрессию CD25 (IL-2R α) и внутриклеточную экспрессию транскрипционного фактора FoxP3 — обязательные маркеры линии и стабильности Treg [15, 49].

Функциональная гетерогенность Treg в различных тканях

Формирование пула тканевых Treg осуществляется по двум основным направлениям. Локальное микроокружение обуславливает эпигенетический «импринтинг» Treg, что предопределяет приобретение ими тканеспецифичного функционального профиля [31, 86].

Помимо иммунорегуляторных функций, Treg непосредственно вовлечены в активацию репаративных программ в различных тканях за счет продукции специфических медиаторов, действующих на эпителиальные, стромальные, фибробластные и эндотелиальные клетки. Функциональная специализация Treg существенно варьирует в зависимости от анатомической локализации [15].

Кроме того, тканевые Treg характеризуются формированием уникального, тканеспецифичного репертуара Т-клеточных рецепторов (TCR) [50, 52]. Их функциональная активность реализуется не только через подавление эффекторных иммунных реакций, но и посредством прямого взаимодействия с резидентными клетками ткани (эпителиоцитами, фибробластами, эндотелиоцитами), что способствует укреплению

барьерных функций и поддержанию структурной целостности органа. Важной особенностью TR-Treg является их функциональная пластичность: в условиях острого воспаления или повреждения они могут временно модифицировать свою функциональную программу, сохраняя резидентный статус [53]. Это обеспечивает быструю адаптацию к изменениям в ткани без потери локализации [49].

Кишечный тракт

Treg обеспечивают поддержание толерантности к пищевым антигенам и компонентам комменсальной микробиоты [5]. Характерный фенотип Treg кишечника: CD4⁺ FoxP3⁺ CD103⁺ α 4 β 7⁺, часто выявляются транскрипционные факторы GATA3⁺ и ROR γ t⁺. Молекула интегрина α 4 β 7 направляет клетки к кишечной лимфоидной ткани. Ретиноевая кислота, секретируемая дендритными клетками и микробные сигналы способствуют дифференцировке iTreg, усиливая локальную толерантность [51, 88].

Кишечные Treg играют центральную роль в поддержании гомеостаза слизистой оболочки кишечника, обеспечивая как подавление избыточного воспаления, так и активное содействие репарации тканей. Одним из ключевых эффекторных механизмов является секреция IL-10, который модулирует стрессовые реакции эпителиальных клеток кишечника (intestinal epithelial cells, IEC) и способствует сохранению барьерной функции: он снижает стресс эндоплазматического ретикулула, подавляет фукозилирование IEC и ингибирует Fas-опосредованный апоптоз, тем самым ограничивая потерю эпителиальных клеток и нарушение целостности барьера [39, 50].

Репаративный потенциал кишечных Treg тесно связан с подавлением воспаления, а также экспрессией специфических молекул, отражающих их адаптацию к нише кишечной слизистой и способностью участвовать в восстановлении тканей: амфирегулина и ST2 [9, 60]. Сигнальный путь IL-33/ST2 имеет критическое значение для накопления и функциональной активности репаративных Treg в кишечнике [55, 73]. Активация этого пути способствует усилению экспрессии FoxP3 и увеличению пула Treg с репаративным фенотипом. Через продукцию IL-4 Treg переключают провоспалительные макрофаги M1 на противовоспалительные M2, которые также формируют репаративные процессы [6, 39, 45].

Показано также, что Treg усиливают пролиферативную активность стволовых клеток и поддерживают обновление эпителия посредством активации сигнального пути Wnt/ β -катенин [87]. В экспериментальных мышинных моделях колита отсутствие Treg ассоциировано со снижением функциональной активности стволовых кле-

ток крипт, что приводит к нарушению репарации эпителия [50, 88]. В микроокружении крипт Treg регулируют баланс между пролиферацией и дифференцировкой стволовых клеток путем контроля локальных уровней цитокинов, в частности IL-22 [52]. Таким образом, Treg не только способствуют непосредственному восстановлению поврежденного эпителия, но и поддерживают гомеостатическое состояние ниши стволовых клеток.

Жировая ткань

Treg-клетки в висцеральной жировой ткани (VAT) — специализированная тканерезидентная популяция CD4⁺FoxP3⁺T-лимфоцитов, критически важная для поддержания иммунного и метаболического гомеостаза [15, 19, 36].

Транскрипционные факторы, определяющие фенотип и функцию резидентных Treg-клеток в жировой ткани: PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) — ключевой фактор специализации Treg в висцеральной жировой ткани; регулирует экспрессию генов, ассоциированных с липидным метаболизмом, и совместно с FoxP3 формирует тканеспецифичный профиль [14, 82, 86]. Эти данные в первую очередь получены на мышинных моделях, хотя наличие CD4⁺FoxP3⁺Treg-клеток в VAT и их роль в иммуно-метаболическом взаимодействии подтверждены и у человека.

В экспериментальных моделях у мышей показано, что транскрипционные факторы BATF и IRF4 опосредуют TCR-зависимую активацию; регулируют экспрессию PPAR γ и *IL1rl1*, кодирующего рецептор ST2, линия TCR $\rightarrow$ BATF/IRF4 $\rightarrow$ PPAR γ /ST2 обеспечивает адаптацию Treg к высокой липидной нагрузке и позволяет реагировать на IL-33 при метаболическом стрессе [8, 11, 38, 50, 55]. Кроме того, транскрипционный фактор ID2 участвует в поддержании пула резидентных Treg, что сохраняет стабильную популяцию Treg в жировой ткани; совместно с другими факторами ID2 способствует удержанию клеток в ткани, может модулировать ответы Treg на цитокины и метаболические сигналы, характерные для жировой ткани [6, 36, 39].

В физиологических условиях Treg VAT: подавляют локальное воспаление (через IL-10, TGF- β , CTLA-4 и др.); поддерживают противовоспалительный фенотип макрофагов (M2); регулируют адипогенез, воздействуя на стромальные клетки-предшественники; способствуют сохранению чувствительности к инсулину [19, 36].

При ожирении наблюдается: снижение доли Treg среди CD4⁺T-клеток в VAT, а также функциональная дисрегуляция оставшихся Treg; сдвиг в сторону провоспалительных субпопуляций (CD8⁺, Th1, Th17); нарушение цитокиновой под-

держки (в том числе снижение), что способствует развитию метаболического воспаления (хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, ассоциированное с метаболическими нарушениями) и инсулинорезистентности [7].

Кожа

Кожные Treg у человека характеризуются уникальным фенотипом, отражающим их статус тканерезидентных клеток памяти и адаптацию к специфическому микроокружению кожи. В здоровой коже Treg составляют около 10% от общей популяции T-клеток, при этом более 95% из них экспрессируют CD45RO, что подтверждает их принадлежность к субпопуляции клеток памяти, прошедших активацию в ответ на антигены кожи [37, 40].

Treg подавляют избыточные реакции на безвредные кожные антигены, включая комменсальные микроорганизмы и аллергены, предотвращая развитие патологического воспаления [27, 46]. Клетки Лангерганса в физиологических условиях способны активировать и стимулировать пролиферацию местных Treg. Через секрецию IL-10, TGF- β , IL-35 и экспрессию CTLA-4, PD-1 Treg модулируют активность эффекторных T-клеток (Th1, Th2, Th17, CD8⁺), макрофагов и дендритных клеток. IL-10 содействует снижению воспаления и может подавлять экстравазацию нейтрофилов. Аденозин, вырабатываемый Treg, подавляет метаболизм эффекторных T-клеток, усиливая локальную иммуносупрессию и толерантность [35].

Основными маркерами, ассоциированными с резидентностью и функциональной специализацией кожных Treg, являются CD69, CD103 (α E β 7-интегрин), а также CLA (Cutaneous Lymphocyte Antigen) — специфическая молекула адгезии и хоминга, направляющего T-клетки в кожу в ответ на кожные хемокины (CCL17, CCL27), ST2 (IL-33R) — важна для выживания, пролиферации и функциональной активности Treg в коже, что продемонстрировано как в клинических исследованиях (например, при атопическом дерматите), так и в экспериментальных моделях у мышей [45, 55].

Индукции FoxP3 и дифференцировке iTreg в коже способствует совместное действие TGF- β и ретиноевой кислоты, последняя усиливает экспрессию CLA, направляя Treg в кожные ткани. IL-33, продуцируемый кератиноцитами и другими клетками кожи в ответ на повреждение, индуцирует пролиферацию, выживание и супрессорную активность ST2⁺ Treg. Метаболические сигналы: утилизация лактата, окисление жирных кислот адаптируют Treg к условиям кожного микроокружения, поддерживая их функциональность [7, 40, 57, 86].

Особый интерес представляет локализация Treg вокруг волосяных фолликулов: здесь они формируют устойчивые взаимодействия со стволовыми клетками волосяного фолликула, влияя на их пролиферацию и дифференцировку, а также участвуют в регуляции цикла роста волос, восстановлении кожного барьера как у мышей, так и у людей [45, 46].

Под влиянием сигналов повреждения (IL-18 и IL-33) Treg вырабатывают амфирегулин, который связывается с рецепторами EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, рецептор эпидермального фактора роста) на кератиноцитах, стимулируя их пролиферацию и миграцию, что напрямую ускоряет реэпителизацию [7, 60].

Treg влияют на фибробласты — ключевые клетки, формирующие внеклеточный матрикс. В экспериментах на мышах показано, что с одной стороны, они могут умеренно стимулировать их пролиферацию и активацию (в том числе через амфирегулин), что необходимо для синтеза компонентов матрикса и ремоделирования ткани. С другой — Treg способны сдерживать чрезмерную активацию фибробластов, которая ведет к избыточному отложению коллагена и формированию фиброза. В этом процессе участвует, в частности, транскрипционный фактор GATA-3 [89].

У пациентов с псориазом в пораженных участках кожи может увеличиваться число FoxP3⁺ Treg, однако часть из них проявляет фенотипическую пластичность и начинает продуцировать провоспалительные цитокины (IL-17A), приобретая черты Th17-клеток [72]. Это может способствовать поддержанию воспаления. В то же время снижение числа или функциональной активности Treg на фоне терапии коррелирует с улучшением клинических показателей.

При атопическом дерматите и других воспалительных дерматозах выявляется дисрегуляция Treg, проявляющаяся в нарушении их супрессорной функции, изменении баланса цитокинов и снижении способности контролировать аллергическое воспаление [27].

Нарушения в работе Treg могут играть роль в развитии немеланомного рака кожи, где иммуносупрессия и дисфункция регуляторных механизмов создают благоприятные условия для прогрессирования опухолей. Treg часто накапливаются в микроокружении опухоли и подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуя иммунному уклонению опухоли [83].

Легкие

Treg-клетки в легочной ткани представляют собой тканеспецифическую субпопуляцию CD4⁺FoxP3⁺Т-лимфоцитов, критически важную для поддержания иммунного гомеостаза, индукции толерантности к ингаляционным антигенам,

разрешения воспаления и репарации поврежденного эпителия [4, 82, 89].

Treg-клетки в легких включают циркулирующие и тканерезидентные формы (TR-Treg), отличающиеся по экспрессии маркеров активации, миграции и тканевой резиденции. Пул Treg в легких складывается из двух источников: tTreg дифференцируются в тимусе, затем мигрируют в легкие по хемокиновым градиентам и могут закрепляться как резидентные; iTreg образуются из наивных CD4⁺Т-клеток на периферии (в лимфоузлах или ткани) под влиянием TGF-β, ретиноевой кислоты, умеренной антигенной стимуляции и сигналов от эпителия [56, 86]. Регионарные лимфоузлы также служат резервом Treg (включая клетки памяти): при повреждении или воспалении клетки пролиферируют и рекрутируются в ткань легких под действием локальных хемоаттрактантов [37].

Миграция в легочную ткань tTreg -клеток обеспечивается за счет взаимодействия хемокиновых рецепторов CCR4/CCR8 с соответствующим хемокином CCL17/CCL22 и CXCR4 с CXCL12 [56].

Иммунорегулирующая функция iTreg реализуется через молекулы: CTLA-4, LAG-3, PD-1, IL-10 и TGF-β, которые ингибируют Th2/Th17, макрофаги и эозинофилы, а также через аденозин, что способствует подавлению избыточных иммунных реакций и поддержанию толерантности в легочной ткани [50].

Эпителиальные клетки дыхательных путей являются ключевыми регуляторами активности легочных Treg. При повреждении эпителий высвобождает IL-33, TSLP, которые напрямую действуют на Treg, запуская программу восстановления [25]. Амфирегулин стимулирует EGFR на альвеолярных клетках II типа (AT2) и бронхиальном эпителии, ускоряя пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток, репарацию после вирусных инфекций (например, гриппа); фактор роста кератиноцитов KGF (Keratinocyte Growth Factor) активирует клетки альвеолярного эпителия типа II (AT2), важные для регенерации альвеол у экспериментальных животных; модуляции макрофагального фенотипа в сторону M2-поляризации способствует поддержанию противовоспалительного и репаративного процесса [9, 89].

При астме может наблюдаться дисбаланс между провоспалительными Th2-клетками и Treg, а также снижение продукции IL-10. При ХОБЛ наблюдается дисбаланс в популяции Treg: снижается доля классических CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg, увеличивается количество CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺клеток с потенциальной способностью к дифференцировке в провоспалительные Th17-клетки. Этот дисбаланс способствует хроническому вос-

палению, нейтрофильной инфильтрации и прогрессированию обструкции [26, 64].

Дисрегуляция Treg ассоциирована с широким спектром легочных заболеваний — от инфекций и ХОБЛ до фиброза и рака. Нарушение гомеостаза Treg связано с развитием фиброза легких. Избыточная активация Treg через TGF- β -зависимые механизмы может способствовать фиброгенезу. Дисфункция Treg коррелирует с прогрессированием фиброза и ухудшением функции легких [13, 89].

В ряде тканей (скелетные мышцы, ЦНС) базальный уровень резидентных Treg остается низким, накопление клеток отмечается, как правило, в условиях повреждения. В таких случаях ключевую роль играют Treg регионарных лимфатических узлов, которые при активации подвергаются пролиферации и мигрируют в пораженную ткань [50, 74].

Таким образом, как клинические, так и экспериментальные работы показывают, что тканевые Treg-клетки реализуют широкий спектр сложных функций в условиях поврежденных и фиброзных тканей. Доказана их значимая роль в процессах восстановления тканей, при этом функциональные роли Treg существенно различаются в зависимости от фазы патологического процесса и локального микроокружения.

Заключение

Регуляторные T-клетки представляют собой динамичную и функционально пластичную популяцию, критически важную для поддержания иммунного гомеостаза и тканевой регенерации. Существенно различаются пути их формирования: тимические (естественные) Treg обеспечивают базовую иммунную толерантность, тогда как периферические индуцированные Treg (i/pTreg), дифференцирующиеся в лимфоидных и барьерных тканях (кишечник, кожа, жировая ткань), адаптированы к разнообразным локальным антигенным стимулам. Важным аспектом, определяющим функциональную гетерогенность Treg, является существование различных тканеспецифических субпопуляций, характеризующихся уникальными профилями экспрессии функциональных молекул. Отличительной чертой iTreg является более широкий TCR-репертуар, а также приобретение тканеспецифичных маркеров, определяющих их функциональную специализацию.

Целенаправленная локализация Treg в конкретных тканях обеспечивается системой молекулярных «адресов»: комбинацией хемокиновых рецепторов на лимфоцитах и молекул адгезии на эндотелиальных и других клетках. Функциональная активность Treg строго детерминирована

микроокружением: она определяется не только местом праймирования и миграционными сигналами, но и локальными факторами выживания и роста, включая цитокины (в частности, IL-33), а также сигналами от микробиоты и высоким уровнем TGF- β на барьерных участках. Эти условия регулируют как численность Treg, так и их эффекторные свойства в конкретной ткани. Ключевой характеристикой Treg является их функциональная пластичность — не утрата супрессорной активности, а ее контекстно зависимая модификация. Способность Treg проявлять фенотипы, характерные также для Th1-, Th2-, Th17- или Tfr-подобных клеток, позволяет им реализовывать не только специализированные механизмы подавления, но и продуцировать соответствующий набор медиаторов в зависимости от доминирующего типа иммунного ответа.

Важно отметить, что установлены межорганные взаимодействия с вовлечением локальных Treg-клеток (например, между висцеральной жировой тканью и кишечником), что демонстрирует их значимость в поддержании не только локального, но и системного гомеостаза.

Помимо классической иммуносупрессивной функции, Treg активно участвуют в регенерации тканей. Они ограничивают избыточную провоспалительную активность эффекторных T-клеток (Th1, Th17) и одновременно напрямую стимулируют восстановление за счет продукции амфирегулина, который активирует пролиферацию клеток-предшественников (миосателлитов, кератиноцитов, эпителиальных клеток легких) через EGFR-сигнализацию [60]. Существенную роль в этом процессе играет координация с макрофагами: Treg ограничивают провоспалительный M1-фенотип, способствуя поляризации макрофагов в противовоспалительный M2-фенотип, что, в свою очередь, поддерживает дифференцировку клеток-предшественников и ремоделирование ткани.

Вместе с тем, особого внимания заслуживает вопрос «двойственной» роли Treg в реализации программ репарации. При подавлении чрезмерного воспаления Treg способны также ограничивать активацию фибробластов, тем самым препятствуя избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса. Но в условиях длительной или гиперактивации субпопуляции Treg могут секретировать факторы, потенциально стимулирующие фиброгенез, в том числе TGF- β . Поэтому баланс «двойственной» роли их действий — ключевой фактор успешного заживления ран. Нарушения регуляторного звена, обусловленные дисфункцией Treg-клеток, приводят к срыву иммунной толерантности и развитию аутоиммунной патологии. Кроме того, они спо-

способствуют дисрегуляции воспалительного ответа, обуславливая хронизацию воспаления, либо избыточную иммуносупрессию, ассоциированную с прогрессированием опухолей и осложнениями трансплантации. Трег обеспечивают протектив-

ный контроль иммунного ответа, но в ряде случаев (опухоли, фиброз) могут способствовать прогрессированию заболевания. Изучение стабильности, пластичности и миграции Трег открывает перспективы для таргетной иммунотерапии.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Жебрун А.Б., Васильева Е.В., Тотолян А.А. Роль хемокинового рецептора CXCR3 и его лигандов при некоторых заболеваниях // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 617-632. [Arsentieva N.A., Semenov A.V., Zhebrun D.A., Vasilyeva E.V., Totolyan A.A. Role of CXCR3 chemokine receptor and its ligands in certain diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 617-632. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632.
2. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Роль Т-регуляторных клеток в контроле и индукции воспаления // Цитокины и воспаление, 2025. Т. 22, № 1. С. 5-11. [Garib F.Y., Rizopulu A.P. The role of regulatory T cells in suppression and induction of inflammation. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2025, Vol. 22, no. 1, pp. 5-11. (In Russ.)]
3. Козлов В.А. Селекция клеток в тимусе и гомеостатическая пролиферация клеток на периферии при инфекционных процессах // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 5-6. С. 629-638. [Kozlov V.A. T cell thymic selection and peripheral homeostatic proliferation in infectious diseases. *Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 5-6, pp. 629-638. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-629-638.
4. Топтыгина А.П. Тканерезидентные клетки иммунитета в гомеостазе и репарации тканей // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 475-484. [Toptygina A.P. Tissue-resident immune cells in homeostasis and tissue repair. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 475-484. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-TRI-3156.
5. Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R., Cousu C., Al Bounny S., Déjardin F., Sparwasser T., Bérard M., Cerf-Bensussan N., Eberl G. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 5, pp. 1276-1288.e5.
6. Alvarez F., Istomine R., Shourian M., Pavey N., Al Aubodah T.A., Qureshi S., Gauthier L., Krawczyk P.A., Ongeluk E., Elia A.J., Kronenberg M., Mak T.W. The alarmins IL-1 and IL-33 differentially regulate the functional specialisation of Foxp3(+) regulatory T cells during mucosal inflammation. *Mucosal Immunol.*, 2019, Vol. 12, no. 3, pp. 746-760.
7. Alvarez F., Liu Z., Bay A., Piccirillo C.A. Deciphering the developmental trajectory of tissue-resident Foxp3+ regulatory T cells. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 15, 1331846. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331846.
8. Arnold P.R., Wen M., Zhang L., Ying Y., Xiao X., Chu X., Wang G., Zhang X., Mao Z., Zhang A., Hamilton D.J., Chen W., Li X.C. Suppression of Foxp3 expression by the AP-1 family transcription factor BATF3 requires partnering with Irf4. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 966364. doi: 10.3389/fimmu.2022.966364.
9. Arpaia N., Dushek O., Lau L., Bushell A., Sasikumar P., Perez J.M., Huang W., Newell E.W., Grotenbreg G., van der Veen A.G., Goyette J., Zilbauer M., Manley N.R., Cerundolo V., van den Elzen P. A distinct function of regulatory T cells in tissue protection versus antigen tolerance. *Cell*, 2013, Vol. 155, no. 5, pp. 1127-1140.
10. Astarita J.L., Dominguez C.X., Tan C., Guillen J., Pauli M.L., Labastida R., Cebrian I., Krummel M.F. Treg specialization and functions beyond immune suppression. *Clin. Exp. Immunol.*, 2023, Vol. 211, pp. 176-183.
11. Attias M., Al-Aubodah T., Piccirillo C.A. Mechanisms of human FoxP3+ Treg cell development and function in health and disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2019, Vol. 197, pp. 36-51.
12. Bhattacharyya N.D., Feng C.G. Regulation of T helper cell fate by TCR signal strength. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 624. doi: 10.3389/fimmu.2020.00624.
13. Borthwick L.A., Wynn T.A., Haslett C., Rossi A.G., Savai R., Kolb M., Jenkins R.G., McGarry T., Groot K.R., Lloyd C.M., Sverzellati N., Papi A., Budinger G.R.S., Budinger S.C.E., Ito S., Tudor R.M., Selman M., Thannickal V.J., Kaminski N., Eickelberg O., Maher T.M. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 5, pp. 2457-2465.
14. Brestoff J.R., Kim B.S., Saenz S.A., Stine R.R., Monticelli L.A., Sonnenberg G.F., Thome J.J., Farber D.L., Lutfy K., Seale P., Artis D. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature*, 2015, Vol. 519, no. 7542, pp. 242-246.
15. Burzyn D., Kuswanto W., Kolodin D., Shadrach J.L., Cerletti M., Jang Y., Wagers A.J., Mathis D., Benoist C. Tissue-resident regulatory T cells: from phenotypic and functional specialization to therapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 18, no. 1, pp. 17-32.
16. Campbell C., McKenney P.T., Konstantinovskiy D., Isaeva O.I., Schizas M., Verter J., Mai C., Jin W.-B., Guo C.-J., Violante S., Bettini M., Vicencio J.M., Cheroutre H., Pamer E.G. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature*, 2020, Vol. 581, no. 7809, pp. 475-479.

17. Chen S.Q., Wang X., Li J., Zhang Y., Liu H., Yang L., Wang Y., Zhang X., Liu Y., Zhao L., Sun X., Wang L. Epigenetically modifying the locus for generation of stable antigen-specific Tregs as cellular therapeutics. *Am. J. Transplant.*, 2020, Vol. 20, no. 9, pp. 2366-2379.
 18. Chen W., Huang W., Xue Y., Chen Y., Qian W., Ma J., August A., Wang J., Zheng S.G., Lin J. Neuropilin-1 identifies a new subpopulation of TGF- β -induced FoxP3⁺ regulatory T cells with potent suppressive function and enhanced stability during inflammation. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 900139. doi: 10.3389/fimmu.2022.900139.
 19. Cipolletta D., Feuerer M., Li A., Kamei N., Lee J., Shoelson S.E., Benoist C., Mathis D. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature*, 2012, Vol. 486, no. 7404, pp. 549-553.
 20. Cruz-Morales E., Hart A.P., Fossett G.M., Laufer T.M. Helios⁺ and ROR γ ^t Treg populations are differentially regulated by MHCII, CD28, and ICOS to shape the intestinal Treg pool. *Mucosal Immunol.*, 2023, Vol. 16, pp. 264-274.
 21. Cvetkovski F., Östman S., Yuan F., Klarqvist R.R.H., Karlsson M.C. Cutaneous regulatory T cells in health and disease. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 293. doi: 10.3389/fimmu.2016.00293.
 22. Dikiy S., Rudensky A.Y. Principles of regulatory T cell function. *Immunity*, 2023, Vol. 56, pp. 240-255.
 23. Ding Z., Cai T., Tang J., Sun H., Qi X., Zhang Y., Wang J., Liu Y., Chen X., Li W., Liu L., Gao X., Wang P. Setd2 supports Gata3⁺ST2⁺ thymic-derived Treg cells and suppresses intestinal inflammation. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, 7468. doi: 10.1038/s41467-022-35250-0.
 24. Edwards J.P., Thornton A.M., Shevach E.M. Release of active TGF- β 1 from the latent TGF- β 1/GARP complex on T regulatory cells is mediated by integrin β 8. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 6, pp. 2843-2849.
 25. Faustino L.D., Griffith J.W., Rahimi R.A., Nepal K., Hamilos D.L., Cho J.L., Rosas I.O., Herbst R., Rosenthal P., Luster A.D. Interleukin-33 activates regulatory T cells to suppress innate gamma-delta T cell responses in the lung. *Nat. Immunol.*, 2020, Vol. 21, pp. 1371-1383.
 26. Gao N., Yang L., Wang Y., Li X., Zhang Y., Liu J., Zhao H., Chen X., Sun L. Contribution of Th2-like Treg cells to the pathogenesis of Takayasu's arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2020, Vol. 38, Suppl. 124, pp. 48-54.
 27. Georgiev P., Benamar M., Han S., Haigis MC, Sharpe AH, Chatila TA. Regulatory T cells in dominant immunologic tolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2024, Vol. 153, no. 1, pp. 28-41.
 28. Gocher-Demske A.M., Cui J., Szymczak-Workman A.L., Vignali K.M., Latini J.N., Pieklo G.P., Kimball J.C., Avery L., Cipolla E.M., Huckestein B.R., Hedden L., Meisel J., Alcorn J.F., Kane L.P., Workman C.J., Vignali D.A.A. IFN γ -induction of TH1-like regulatory T cells controls antiviral responses. *Nat. Immunol.*, 2023, Vol. 24, no. 5, pp. 841-854.
 29. Griffith J.W., Sokol C.L., Luster A.D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 659-702.
 30. Halim L., Romano M., McGregor R., Correa I., Pavlidis P., Grageda N., Hoong S.J., Yuksel M., Jassem W., Hannen R.F., Ong M., McKinney O., Hayee B.H., Karagiannis S.N., Powell N., Lechler R.I., Nova-Lamperti E., Lombardi G. An atlas of human regulatory T helper-like cells reveals features of Th2-like Tregs that support a tumorigenic environment. *Cell Rep.*, 2017, Vol. 20, no. 3, pp. 757-770.
 31. Herppich S., Toker A., Pietzsch B., Kitagawa Y., Ohkura N., Miyao T., Floess S., Hori S., Sakaguchi S., Huehn J. Dynamic imprinting of the Treg cell-specific epigenetic signature in developing thymic regulatory T cells. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2382. doi: 10.3389/fimmu.2019.02382.
 32. Joudi A.M., Reyes Flores C.P., Singer B.D. Epigenetic control of regulatory T cell stability and function: implications for translation. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 861607. doi: 10.3389/fimmu.2022.861607.
 33. Kaiser J., Schmidt-Suppran M., Liston A., Darrigues J., Adoue V., Gros M., Binet B., Peralas C., Thiault N., Fazilleau N., Joffre O.P., Robey E.A., van Meerwijk J.P.M., Romagnoli P. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. *Nat. Immunol.*, 2023, Vol. 24, no. 5, pp. 789-798.
 34. Kang J.H., Zappasodi R. Modulating Treg stability to improve cancer immunotherapy. *Trends Cancer*, 2023, Vol. 9, no. 11, pp. 911-927.
 35. Kempkes R.W.M., Joosten I., Koenen H., He X. Metabolic pathways involved in regulatory T cell functionality. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2839. doi: 10.3389/fimmu.2019.02839.
 36. Khan A.K., Bradley D., Shantaram D., Smith A., Hsueh W.A. Adipose tissue regulatory T cells: mechanisms of induction and function. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, pp. 643789.
 37. Khantakova J.N., Bulygin A.S., Sennikov S.V. The regulatory-T-cell memory phenotype: what we know. *Cells*, 2022, Vol. 11, no. 10, 1687. doi: 10.3390/cells11101687.
 38. Khatun A., Wu X., Qi F., Gai K., Kharel A., Kudek M.R., Wang Y., Zheng S.G., Wan Y. BATF is required for Treg homeostasis and stability to prevent autoimmune pathology. *Adv. Sci.*, 2023, Vol. 10, no. 28, e2206692. doi: 10.1002/advs.202206692.
 39. Kim K.S., Hong S.W., Han D., Yi J., Jung J., Yang B.G., Lee J.Y., Lee M., Surh C.D. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science*, 2016, Vol. 351, no. 6275, pp. 858-863.
 40. Knoedler S., Knoedler L., Kauke-Navarro M., Rinkevich Y., Hundeshagen G., Harhaus L., Kneser U., Pomahac B., Orgill D.P., Panayi A.C. Regulatory T cells in skin regeneration and wound healing. *Mil. Med. Res.*, 2023, Vol. 10, no. 1, 49. doi: 10.1186/s40779-023-00484-6.
 41. Lam A.J., Uday P., Gillies J.K., Levings M.K. Helios is a marker, not a driver, of human Treg stability. *Eur. J. Immunol.*, 2022, Vol. 52, pp. 75-84.
-

42. Li X., Chaudhry A., Reyes A., Huang Y., Tieu R.K., deRoos P., Jin W., Raab M., Pan F., Su S., Zheng Y. Function of a Foxp3 cis-element in protecting regulatory T cell identity. *Cell*, 2014, Vol. 158, no. 4, pp. 734-748.
43. Linterman M.A., Beura L.D., Yu D., Burton A.R., Newton R., Rankin A.L., Smith K.G.C., Mackay C.R., Artis D., Vinuesa C.G. Foxp3⁺ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 8, pp. 975-982.
44. Liston A., Piccirillo C.A. Developmental plasticity of murine and human FoxP3⁺ regulatory T cells. *Adv. Immunol.*, 2013, Vol. 119, pp. 85-106.
45. Liu Y., Wang L., Li D., Zhang Y., Chen X., Zheng Y., Sun J., Liu Y., Sun Y., Wang Y., Li Y., Zhang Y. IL-33 induces the expansion of skin-resident regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 11, pp. 5174-5181.
46. Lui P.P., Xu J.Z., Aziz H., Wong C.K.C., Li G., Chan K.M., Cheung P.P.H., Tang B.M.C., Chu A.C.Y., Man C.Y.Y., Ngai S.M.Y., Ho S.S.W., Chan C.L.K., Leung K.C.W., Li K.Y.C., Wong W.K.Y., Lau C.S.C., Lee J.H.Y., Chan T.H.M., Chung J.P.W. Jagged-1+ skin Tregs modulate cutaneous wound healing. *Sci. Rep.*, 2024, Vol. 14, 20999. doi: 10.1038/s41598-024-71512-1.
47. Mackay L.K., Minnich M., Kragten N.A., Liao Y., Nota B., Seillet C., Zaid A., Man K., Preston S., Freestone D., Braun A., Wynne-Jones E., Behr F.M., Stark R., Pellicci D.G., Godfrey D.I., Belz G.T., Pellegrini M., Gebhardt T., Busslinger M., Shi W., Carbone F.R., van Lier R.A.W., Kallies A., van Gisbergen K.P.J.M. Hobit and Blimp1 instruct a universal transcriptional program of tissue residency in lymphocytes. *Science*, 2016, Vol. 352, no. 6284, pp. 459-463.
48. Mempel T.R., Marangoni F. Guidance factors orchestrating regulatory T cell positioning in tissues during development, homeostasis, and response. *Immunol. Rev.*, 2019, Vol. 289, pp. 129-141.
49. Miragaia R.J., Gomes T., Chomka A., Jardine L., Riedel A., Hegazy A.N., Whibley N., Tucci A., Chen X., Lindeman I., Emerton G., Krausgruber T., Haniffa M., Powrie F., Teichmann S.A. Single-cell transcriptomics of regulatory T cells reveals trajectories of tissue adaptation. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 2, pp. 493-504.e7.
50. Muñoz-Rojas A.R., Mathis D. Tissue regulatory T cells: regulatory chameleons. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 21, pp. 597-611.
51. Ohnmacht C., Park J.-H., Cording S., Wing J.B., Atarashi K., Obata Y., Gaboriau-Routhiau V., Marques R., Dulauroy S., Fedoseeva M., Stanckzuk A.J., Sawa S., Lochner M., Rodriguez-Pinto D., Brandl K., Eberl G., Hugot J. P., Boneca I.G., Ueda Y., Honda K., Taniguchi M., Sparwasser T., Vivier E., Diefenbach A., Benoist C., Mathis D. The microbiota regulates type 2 immunity through RORγt⁺ T cells. *Science*, 2015, Vol. 349, no. 6251, pp. 989-993.
52. Ono M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes. *Immunology*, 2020, Vol. 160, no. 1, pp. 24-37.
53. Panduro M., Melumad A., Kadouri N., Pollard K.S., Rudensky A.Y. Tissue-specific signals control reversible programming of natural regulatory T cells. *Cell*, 2016, Vol. 165, no. 7, pp. 1787-1801.
54. Park J.-E., Botting R.A., Domínguez Conde C., Popescu D.M., Lavaert M., Kunz D.J., Goh I., Lee J., Simoni Y., Fletcher J.M., Goh W.S.S., Newell E.W., Haniffa M. A cell atlas of human thymic development defines T cell repertoire formation. *Science*, 2020, Vol. 367, no. 6484, eaay3224. doi: 10.1126/science.aay3224.
55. Pastille E., Wasmer M.H., Adamczyk A., Vu V.P., Mager L.F., Phuong N.N.T., Kruglov A.A., Nunes-Alves C., Heikenwälder M., Kühl A.A., Neurath M.F., Scheffold A. The IL-33/ST2 pathway shapes the regulatory T cell phenotype to promote intestinal cancer. *Mucosal Immunol.*, 2019, Vol. 12, pp. 990-1003.
56. Patterson S.J., Pesenacker A.M., Wang A.Y., Gillies J., Mojibian M., Morishita K., Tan R., Kieffer T.J., Verchere C.B., Panagiotopoulos C., Levings M.K. T regulatory cell chemokine production mediates pathogenic T cell attraction and suppression. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 3, pp. 1039-1051.
57. Peter S.E., Riaz F., Li Y., Zhao X., Pan F. Immunomodulatory roles of regulatory T cells in cutaneous wound healing: mechanisms and therapeutic opportunities. *Front. Immunol.*, 2026, Vol. 17, 1737438. doi: 10.3389/fimmu.2026.1737438.
58. Rankin L.C., Kaiser K.A., de Los Santos-Alexis K., Park H., Uhlemann A.C., Gray D.H.D., Diefenbach A., Rudensky A.Y. Dietary tryptophan deficiency promotes gut RORγt⁺ Treg cells at the expense of Gata3(+) Treg cells and alters commensal microbiota metabolism. *Cell Rep.*, 2023, Vol. 42, no. 3, 112135. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112135.
59. Rapp M., Wintergerst M.W.M., Kunz W.G., Vetter V.K., Knott M.M.L., Lisowski D., Haubner S., Moder S., Thaler R., Eiber S., Meyer B., Röhrle N., Piseddu I., Grassmann S., Layritz P., Kühnemuth B., Stutte S., Bourquin C., von Andrian U.H., Endres S., Anz D. CCL22 controls immunity by promoting regulatory T cell communication with dendritic cells in lymph nodes. *J. Exp. Med.*, 2019, Vol. 216, no. 5, pp. 1170-1181.
60. Reichert L.C., Zielinski C.E., Kretschmer K., Floess S., Sparwasser T., Huehn J., Schmitt V.H., Baumann L., Schmitt M.A., Schmitt D., Kramer B., Geffers R., Heydrich C., Drees C., Buer J., Hamann A., Huehn S. Amphiregulin from regulatory T cells promotes tissue repair. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, no. 48, aba7479. doi: 10.1126/sciimmunol.aba7479.
61. Romagnani C., Annunziato F. Human regulatory T cells and their role in autoimmune disease. *Adv. Immunol.*, 2017, Vol. 136, pp. 1-49.
62. Rosenblum M.D., Grinstein S.M., Grinberg A., Ansel K.M., Kupper T.S. Phenotype and function of tissue-resident memory T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2019, Vol. 19, no. 8, pp. 465-478.
63. Russler-Germain E.V., Rengarajan S., Hsieh C.-S. Antigen-specific regulatory T-cell responses to intestinal microbiota. *Mucosal Immunol.*, 2017, Vol. 10, no. 6, pp. 1375-1386.

64. Saigusa R., Otsuka T., Kawakami T., Kanda H., Tanaka S., Asano Y., Ihn H. Fli1-haploinsufficient dermal fibroblasts promote skin-localized transdifferentiation of Th2-like regulatory T cells. *Arthritis Res. Ther.*, 2018, Vol. 20, 23. doi: 10.1186/s13075-017-1498-x.
 65. Saigusa R., Winkels H., Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020, Vol. 17, pp. 387-401.
 66. Sakaguchi S., Mikami N., Wing J.B., Tanaka A., Ichiyama K., Ohkura N. Regulatory T cells and human disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 38, pp. 541-566.
 67. Sakaguchi S., Vignali D.A., Rudensky A.Y., Niec R.E., Waldmann H. The plasticity and stability of regulatory T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 6, pp. 461-467.
 68. Satitsuksanoa P., Jansen K., Globinska A., van de Veen W., Akdis M. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2939. doi: 10.3389/fimmu.2018.02939.
 69. Schwarz A., Schumacher M., Pfaff D., Schumacher K., Jarius S., Balint B., Hartmann M., Paul F., Aktas O., Probst C., Zipp F., Flachenecker P. Fine-tuning of regulatory T cell function: the role of calcium signals and naive regulatory T cells for regulatory T cell deficiency in multiple sclerosis. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 10, pp. 4965-4970.
 70. Shevryev D., Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 10, 3100. doi: 10.3389/fimmu.2019.03100.
 71. Shi H., Chi H. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2716. doi: 10.3389/fimmu.2019.02716.
 72. Sivasami P., Elkins C., Diaz-Saldana P.P., Goss K., Peng A., Hamersky M.T., Wang Y., Li X., Chen Z., Liu Y., Zheng Y. Obesity-induced dysregulation of skin-resident PPAR γ ⁺ Treg cells promotes IL-17A-mediated psoriatic inflammation. *Immunity*, 2023, Vol. 56, no. 8, pp. 1844-1861.e6.
 73. Spath S., Roan F., Presnell S.R., Hollbacher B., Ziegler S.F. Profiling of Tregs across tissues reveals plasticity in ST2 expression and hierarchies in tissue-specific phenotypes. *Science*, 2022, Vol. 25, no. 9, 104998. doi: 10.1016/j.isci.2022.104998.
 74. Sun L., Su Y., Jiao A., Wang X., Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2023, Vol. 8, no. 1, 235. doi: 10.1038/s41392-023-01471-y.
 75. Tai X., Indart A., Rojano M., Guo J., Apenes N., Kadakia T., Craveiro M., Alag A., Etzensperger R., Badr M.E., Zhang F., Zhang Z., Mu J., Guinter T., Crossman A., Granger L., Sharrow S., Zhou X., Singer A. How autoreactive thymocytes differentiate into regulatory versus effector CD4⁺T cells after avoiding clonal deletion. *Nat. Immunol.*, 2023, Vol. 24, pp. 637-651.
 76. Thornton A.M., Lu J., Korty P.E., Kim Y.C., Martens C., Sun P.D., Bhandula V., Lacy K.E., Shevach E.M. Helios⁺ and Helios⁻ Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires. *Eur. J. Immunol.*, 2019, Vol. 49, no. 3, pp. 398-412.
 77. Trujillo-Ochoa J.L., Kazemian M., Afzali B. The role of transcription factors in shaping regulatory T cell identity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 23, pp. 842-856.
 78. van der Veeken J., Campbell C., Pritykin Y., Schizas M., Verter J., Hu W., Wang Z.M., Matheis F., Mucida D., Charbonnier L.M., Rudensky A.Y. Genetic tracing reveals transcription factor Foxp3-dependent and Foxp3-independent functionality of peripherally induced Treg cells. *Immunity*, 2022, Vol. 55, no. 7, pp. 1173-1184.e7.
 79. van der Veeken J., Glasner A., Zhong Y., Hu W., Wang Z.M., Bou-Puerto R., Kretschmer K., Zheng Y. The transcription factor Foxp3 shapes regulatory T cell identity by tuning the activity of trans-acting intermediaries. *Immunity*, 2020, Vol. 53, no. 5, pp. 971-984.e5.
 80. von Knethen A., Heinicke U., Weigert A., Zacharowski K., Brüne B. Histone Deacetylation Inhibitors as Modulators of Regulatory T Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 7, 2356. doi: 10.3390/ijms21072356.
 81. Wang J., Zhao X., Wan Y.Y. Intricacies of TGF- β signaling in Treg and Th17 cell biology. *Cell. Mol. Immunol.*, 2023, Vol. 20, pp. 1002-1022.
 82. Wang L., Liang Y., Zhao C., Ma P., Zeng S., Ju D., Zhao M., Yu M., Shi Y. Regulatory T cells in homeostasis and disease: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2025, Vol. 10, 345. doi: 10.1038/s41392-025-02326-4.
 83. Wang Y., Li J., Nakahata S., Iha H. Complex role of regulatory T cells (Tregs) in the tumor microenvironment: their molecular mechanisms and bidirectional effects on cancer progression. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 13, 7346. doi: 10.3390/ijms25137346.
 84. Watson M.J., Vignali P.D.A., Mullett S.J., Overacre-Delgoffe A.E., Peralta R.M., Grebinoski S., Menk A.V., Rittenhouse N.L., Depeaux K., Whetstone R.D., Vignali D.A.A., Hand T.W., Poholek A.C., Morrison B.M., Rothstein J.D., Wendell S.G., Delgoffe G.M. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature*, 2021, Vol. 591, pp. 645-651.
 85. Worthington J.J., Kelly A., Smedley C., Bauché D., Campbell S., Marie J.C., Travis M.A. Integrin $\alpha\beta$ 8-mediated TGF- β activation by effector regulatory T cells is essential for suppression of T-cell-mediated inflammation. *Immunity*, 2015, Vol. 42, no. 5, pp. 903-915.
 86. Worthington J.J., Evans C., Veldhoen M. Tissue-resident regulatory T cells: local specialists. *Immunol. Rev.*, 2015, Vol. 263, no. 1, pp. 51-65.
 87. Xing S., Gai K., Li X., Shao P., Zeng Z., Zhao X., Chen X., Paradee W.J., Xue H.H. Tcf1 and Lef1 are required for the immunosuppressive function of regulatory T cells. *J. Exp. Med.*, 2019, Vol. 216, no. 4, pp. 847-866.
-

88. Zhang H.L., Zheng Y.J., Pan Y.D., Xie C., Sun H., Zhang Y.H., Yuan M.Y., Song B.L., Chen J.F. Regulatory T-cell depletion in the gut caused by integrin $\beta 7$ deficiency exacerbates DSS colitis by evoking aberrant innate immunity. *Mucosal Immunol.*, 2016, Vol. 9, no. 2, pp. 391-400.

89. Zhang P., Wang J., Miao J., Zhu P. The dual role of tissue regulatory T cells in tissue repair: return to homeostasis or fibrosis. *Front. Immunol.*, 2025, Vol. 16, 1560578. doi: 10.3389/fimmu.2025.1560578.

Авторы:

Ризопулу А.П. — д.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Гариб Ф.Ю. — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; профессор кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Гариб В.Ф. — д.м.н., профессор Международного центра молекулярной аллергологии Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Authors:

Rizopulu A.P., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Garib F.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Department of Immunology, Lomonosov Moscow State University; Professor, Department of Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Garib V.F., PhD, MD (Medicine), Professor, International Center of Molecular Allergology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan